

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 657 178 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94117912.9**

(51) Int. Cl.⁶: **A61L 27/00, C12N 5/00**

(22) Anmeldetag: **14.11.94**

(30) Priorität: **30.11.93 SE 9303977**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.95 Patentblatt 95/24

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT SE

(71) Anmelder: **CORIMED GmbH**
Im Pfarrgarten 4a
D-64404 Bickenbach (DE)

(72) Erfinder: **Otten, Klaus**
Im Pfarrgarten 4a
D-64404 Bickenbach (DE)

(74) Vertreter: **Wagner, Karl Heinz**
H. Wagner & Co. AB
Norra Vallgatan 72
S-211 22 Malmö (SE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von Implantatkeramikmaterial, insbesondere von Hydroxylapatit aufweisenden Implantatkeramikmaterial.**

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Implantatkeramikmaterial, insbesondere von Hydroxylapatit aufweisenden Implantatkeramikmaterial. Bei dem erfindungsgemässen Verfahren wird zur Herstellung die spugiösen Bereiche der Gelenke von Tieren, vorzugsweise ausgewachsenen Rindern, verwendet, wobei die organischen Bestandteile der spongiösen Bereiche der Gelenke in einer schlagartigen Verbrennung beseitigt werden, wobei eine oder mehrere Spülungen ohne chemische Zusätze von verbleibenden anorganischen Teilen des Gelenkes durchgeführt werden und wobei diese anorganische Teile des Gelenkes gesintert werden. Das Implantatmaterial kann in Verbindung mit dem Verfahren der Markinokulation und in Zellkulturen verwendet werden.

EP 0 657 178 A2

Die Anwendung von Hydroxylapatit aufweisen- den Implantatmaterial in der medizinischen Versorgung von Patienten bei Defekten im oder am Kno- chengerüst hat sich nach anfänglichen vorsichtigen Versuchen als effektiv erwiesen. Die in der An- fangszeit der Implantate aus Calciumphosphat-Ke- ramik erlittenen medizinischen Rückschläge sind nunmehr identifiziert worden. Ursächlich waren vor allem die synthetischen Herstellungsmethoden, ganz speziell die Verwendung dichter Keramiken, sowie die Unkenntnis der realen kristallinen Zusam- mensetzung und die zum grössten Teil ungeeigne- ten Sintertemperaturen.

Diesen nachteiligen Wirkungen der Calcium- phosphat-Keramiken wurde mit der Entwicklung der biologischen Knochenersatzwerkstoffe auf Hydrox- ylapatitbasis erfolgreich entgegengewirkt. Die Ein- führung von Knochenersatzkeramiken hergestellt aus biologischen Ausgangsmaterialien wie Algen, Korallen und Knochen haben hier einen grundle- genden Wandel in der Akzeptanz dieser Keramiken bewirkt. Speziell die Entwicklung von den soge- nannten Knochenkeramiken mit ihrer hervorragen- den Übereinstimmung in Struktur und Zusammen- setzung haben den Sektor der Knochenersatzwerk- stoffe auf Basis von Hydroxylapatitkeramik sowohl medizinisch als auch wirtschaftlich in den Vorder- grund des Interesses gerückt.

So hat eine Folge von Entwicklungen auf dem Gebiet der Hydroxylapatitkeramiken bovinen Ur- sprunges eine Reihe von technologischen Entwick- lungen ausgelöst die in Patentschriften und Markt- produkten heute als Stand der Technik zu bezeich- nen sind.

Grundsätzlich wird von bovinen Materialien ausgegangen, die über ein jeweils unterschiedli- ches Verfahren erst enteignet werden und daran anschliessend thermisch gesintert werden. Der Ur- sprung dieser Entwicklungen liegt sicherlich in dem in der Patentschrift DE-C-961 654 beschriebenen Material, der als Kieler Knochenspan bekannt wur- de, jedoch aus arzneimittelrechtlichen Gründen nicht mehr eingesetzt werden darf. Nach dem in der Patentschrift EP 0 141 004 beschriebenen Me- thode wird der Knochen erst von seinen Weichteilen befreit, daran anschliessend auf chemischen Wege enteignet (10%ige H_2O_2 -Lösung) und daran anschliessend gesintert wird. Ähnliches wird in der Patentschrift US-A-4 314 380 beschrieben, wobei hier neben H_2O_2 auch NaOH zum Einsatz gelangt und die Sintertemperaturen nicht erreicht werden. Das in der Patentschrift DE 37 27 606 beschriebe- ne Verfahren geht von einer schonenden pyrolyti- schen Entfernung der Organik aus, wobei nach einer schonenden Trocknung eine Pyrolyse unter Luftunterschuss oder unter reduzierender Atmo- sphäre mit anschliessender oxidativen Sinterung erfolgt. Nach dem in der DE 40 28 683 offengeleg-

ten Verfahren werden Stabilitätsprobleme aus dem Verfahren nach DE 37 27 606 durch Behandlung mit organischen Säuren zwischen Pyrolyse und Sinterung behoben.

Allen Verfahren gemeinsam ist die schonende Entfernung der Organik, entweder mittels chemi- scher Hilfsmittel oder reduzierender Atmosphäre und zusätzlich die Behandlung mit Säure in einem Zwischenschritt in Bezug auf das zuletzt genannte Verfahren. Gemeinsam ist auch die anschliessende Sinterung.

Die wesentlichen Nachteile aller dieser Verfah- ren ist entweder die Verwendung chemischer Zu- sätze zur Herstellung, beziehungsweise die energie- tisch und zeitlich aufwendige schonende Entfer- nung der Organik in der Pyrolyse.

Aufgabe der Erfindung war nun in einem ersten Schritt jedwede Verwendung chemischer Substan- zen bei der Herstellung zu vermeiden, den energie- aufwendigen Teil der schonenden Pyrolyse wesent- lich zu verbessern, auch unter den Aspekten des Umweltschutzes und zusätzlich die Variation der Kristallgrössen und die Einstellung der Basizität und Porosität zu ermöglichen.

Erfindungsgemäss wird die Aufgabe dahinge- hend gelöst, dass zur Herstellung von der erfin- dungsgemäss neuen Knochenkeramik die spongiö- sen Bereiche der Gelenkkugeln von Tieren, insbe- sonders ausgewachsenen Rindern einem sehr schnellen Temperaturprozess unter mehrfachem Luftüberschuss unterzogen wird, ohne dass dabei die Struktur der spongiösen Bälkchen geschädigt wird. Daran anschliessend erfolgt eine Lagerung, beziehungsweise eine permanente oder interruptie- rende Behandlung mit Wasser zur natürlichen Re- duzierung von überschüssigem Calcium, und/oder nach der anschliessenden klassischen Sinterung eine weitere Lagerung oder Benebelung mit Was- ser.

In Bezug auf die Porosität hat sich die Verwen- dung von Tieren, insbesondere von ausgewachse- nen Rindern zu Gewinnung der spongiösen Berei- che der Bein und Armgelenke als besonders vor- teilhaft erwiesen, da die Trabekelstruktur voll aus- gebildet ist und weite Bereiche mit gleichmässiger Porenstruktur vorliegen. Die durch die keramische Sinterung hervorgerufene Schwindung in den drei Dimensionen bewirkt, dass bei der Verwendung der oben beschriebenen Gelenkteile die vom Rind her- stammende überdimensionale Porengrössenvertei- lung auf die Spongiosaporen dimensionensvertei- lung humaner Spongiosa reduziert wird.

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, dass ein nicht vorbehandelter Knochen einer raschen Temperatureinwirkung ohne Strukturschädigung unterzogen werden kann und der Krematoriumsef- fekt des Zerfallens des Knochens unterbunden wer- den kann. Erfindungsgemäss wird die Verkürzung

der Entfernung der Organik dadurch erreicht, dass ein kaltes, bzw. gefrorenes Knochenstück schlagartig in den heissen Brennofen geschoben wird und dort für eine kurze Zeit bei erhöhtem Luftwechsel belassen wird. Hierbei brennt die Organik von aussen nach innen ab, so dass die Aussenseite schon organikfrei ist, wenn die Innenseite noch gefroren ist. Dadurch kann effektiv verhindert werden, dass schmelzendes und verkokendes Fett oder Gewebe die Poren abschliesst und sich im Inneren des Teiles ein zerstörerischer Überdruck aufbauen kann. Dieser Vorgang erfolgt in wenigen Minuten und bewirkt gleichzeitig die Deckung des grössten Teiles des Energiebedarfes für diesen Verfahrensschritt, da die Verbrennung der Organik stark exotherm abläuft, womit die erfindungsgemässe Zeitersparnis bei der Entfernung der Organischen Bestandteile erfüllt ist und ausserdem die Aufwendungen an Energie erfindungsgemäss drastisch reduziert wurden. Im Sinne des aktiven Umweltschutzes sind die Verwendung von Luft im Überschuss in Verbindung mit den entstehenden Verbrennungsgasen geeignet eine katalytische Abgasnachverbrennung zu unterhalten, die ihrerseits wieder mit ihrer Abwärme einen Beitrag zur Vorwärmung der Verbrennungsluft leistet. Ebenfalls erfindungsgemässer Effekt bei dieser schnellen Verbrennung ist, dass die Kristalle der anorganischen Matrix des eingesetzten Knochens sich in ihrer Ausgangsgrösse nur unwesentlich verändern, da den Kristallen keine/kaum Zeit zu Kristallwachstum gegeben wird. Dadurch wird erreicht, dass die Erzeugung der später gewünschten Kristallitgrösse annähernd von der Ausgangskristallitgrösse ausgehen kann, so dass die minimale Kristallitgrösse im späteren Endprodukt nur knapp über der Ausgangskristallitgrösse liegen kann. Dieser Herstellungsschritt bewirkt die Entfernung der organischen Matrix mit Verfestigung der anorganischen Bestandteile, wobei hier noch nicht von einem Sinterereffekt, sondern lediglich von einem in der Keramik als Schrühen (Verfestigung einer Matrix ohne das Eintreten von Sintermerkmalen) bezeichneter Vorgang stattfindet. Mit der optional anschliessenden Lagerung oder Besprühung mit reinem Wasser werden die nicht an dem Knochengerüst anhaftenden anorganischen Bestandteile herausgewaschen und gleichzeitig leicht lösliche Komponenten reduziert und homogenisiert. Daran anschliessend erfolgt die klassische keramische Sinterung, wobei die verwendeten Zeiten und Temperaturen auf die Zielkristallitgrösse abgestimmt werden können, ebenso wie die Bindungsfestigkeit und der Grad der Sinterung durch entsprechende Zeit- und Temperaturwahl eingestellt werden können. Optional zu dem ersten Lager, bzw. Nebelungsbad kann jetzt ein weiteres Bad in Wasser oder die Besprühung mit Wasser erfolgen. Mit dieser Abschlussspülung wird

das Mass der oberflächlich verfügbaren Bestandteile, die die Basizität in einem Medium bewirken sukzessive reduziert. Der Effekt dieser Wasserbehandlung nach dem Sintervorgang ist die Möglichkeit der Einstellung der Basizität der Implantatkeramik von z.B. pH 6,0 bis hin zu pH 13, der nach erneuter Temperaturbehandlung stabilisiert werden kann. Die Formgebung und Verpackung des daraus resultierenden Implantatmaterials kann auf alle dem Stand der Technik entsprechende Methoden erfolgen.

Im Nachfolgenden wird exemplarisch für die Vielzahl der nach diesem Verfahren mögliche Parameter die Herstellung eines Hydroxylapatitkeramikimplantates beschrieben:

Aus dem Hüftgelenk eines ausgewachsenen Rindes wird die epiphysäre Spongiosa durch Zersägen des Gelenkes in 2,7 cm * 2,7 cm beliebig lange Streifen gewonnen. Die Epiphysenstreifen werden über einen Zeitraum von 10 Stunden bei -18 Grad Celsius eingefroren. Die tiefgefrorenen Epiphysenstreifen werden nun auf einen feuerfesten Schlitten gelegt und unverzüglich in einen mit heisser Luft vorgeheizten Brennofen-Kammertemperatur beim Einschieben 650 Grad Celsius, in dem permanent ein Luftsauerstoffüberschuss von mehr als 2 herrscht, schnell eingeschoben. Der Vorgang des Einschiebens dauert 2 Sekunden. Nun wird der in der Umwandlung befindliche Epiphysenknochen exakt 10 Minuten in dieser Atmosphäre belassen, wobei die neu zugeführte Heissluft den Epiphysenknochen direkt an- bzw. durchströmt. Die durch direkte Verbrennung entstehende Abwärme und Abgase werden der katalytischen Abgasnachverbrennung zugeführt, die ihrerseits mit ihrer Abwärme die neu zugeführte Luft heizt. Nach Ablauf der 10 Minuten wird der Epiphysenknochen aus dem Brennofen herausgezogen und abgekühlt. Der nun von seinem Fett und Gewebe befreite anorganische Teil des Epiphysenknochens, in dem maximal Restbestände an Kohlenstoff vorliegen, hat eine derart ausreichende Festigkeit, dass er ohne Probleme über 1,5 Stunden mit Wasser besprüht werden kann. Das Ablaufwasser kann dabei wieder aufbereitet werden und dem Prozess neu zugeführt werden. Der vorgebrannte und gewaschene Epiphysenknochen wird nun unter Luftatmosphäre mit 2 Kelvin pro Minute auf eine Endtemperatur von 1250 Grad Celsius erhitzt, die dann für eine Dauer von 90 Minuten aufrechterhalten wird. Nach dem Abkühlen wird die frisch gesinterte Epiphysenknochenkeramik nochmals über einen Zeitraum von 6 Stunden mit Wasser besprüht. Das Ablaufwasser kann ebenfalls nach einer Aufbereitung wiederverwendet werden. Daran anschliessend erfolgt eine Formgebung durch abschneiden der Epiphysenkeramikstreifenendstücke, so dass ein Teil mit einem Mass von 2 cm * 2 cm * 5 cm

resultiert. Das entstandene Implantat besitzt eine Qualität, wie sie von der ASTM für Hydroxylapatitkeramik als Implantationsmaterial gefordert wird. Direkt vor der Verpackung wird das Epiphysenkeramikimplantat nochmals kurzfristig auf 900 Grad erhitzt und in sterilen Glasbehältern in einer sterilen Atmosphäre eingepackt. Ist keine Sterilabfüllung möglich, werden die Teile daran anschliessend einer Strahlensterilisation, einer Gassterilisation oder einer thermischen Sterilisation unterworfen.

Die Variationsbreite der Herstellung von Implantatkeramiken nach dieser Methode fängt bereits bei der Wahl der Knochen an. Bewährt für die Herstellung haben sich die Epiphysenbereiche und die Metaphysenbereiche der Gelenkinnenteile von Hüftgelenk, Kniegelenk, Schultergelenk und Ellbogengelenk von ausgewachsenen Rindern, wobei die Epiphysenspongiosa des Hüftgelenkes die beste Keramik liefert. In der Vorbereitung der Knochen für die Hochgeschwindigkeitsverbrennung liegen der Variationsbereiche von erhöhter Raumtemperatur bis zum bei -80 Grad Celsius gefrorenen Temperaturbereich. Beste Ergebnisse wurden mit einer Temperatur von ca. -15 Grad Celsius erreicht. In der Hochgeschwindigkeitsbrennkammer kann die Temperatur knapp über der Zündtemperatur des Knochens liegen und darf maximal bis zur Phasenumwandlungstemperatur von Hydroxylapatit erhöht werden. Versuche mit Temperaturen zwischen 650 Grad Celsius und 900 Grad Celsius zeigten hier gute energetische Ergebnisse. Der Luftwechselfaktor richtet sich nach der verwendeten Anlage und muss mindestens eine rückstandslose Verbrennung der Organik und die einwandfreie Nachverbrennung der Abgase gewährleisten. Bewährt hat sich hierbei ein ca. 10 facher Luftwechsel bezogen auf das verwendete Versuchsgerät. Je nach Ofentyp und Grösse kann er individuell eingestellt werden. Die Verweildauer der Teile in der Hochgeschwindigkeitsbrennkammer richtet sich nach der Grösse der Teile und der Anzahl der Luftwechsel in Verbindung mit der Dimensionierung der Ofenanlage und kann wenige Sekunden bis hin zu mehrerer Minuten betragen. In der Versuchsanlage mit einem Rohknochenmass von 2,7 cm und einer Temperatur von 650 Grad Celsius mit 10 fachem Luftwechsel waren ca. 10 Minuten als optimal anzusehen. Die Abgasnachverbrennung kann katalytisch oder thermisch erfolgen, wobei die Abwärmerückgewinnung nach dem Stand der Technik ausgeführt sein kann. Für den ersten Waschvorgang sollte Wasser reiner Qualität verwendet werden, d.h. Wasser ohne Mineralanteile und organische Verunreinigungen, wobei die Verwendung demineralisierten Wassers bereits als ausreichend zu sehen ist. Die Dauer der ersten Spülung, wenn sie durchgeführt wird, kann wenige Sekunden bis hin zu mehreren Tagen andauern. In unserem Ausführungsbeispiel hat sich

eine Besprühdauer von 5 Stunden für das angestrebte Ergebnis bewährt. Das Ziel eines Kristallisationswachstumes um den Faktor 100 erreichte man mit einer Sintertemperatur von 1250 Grad Celsius und einer Haltezeit von 3 Stunden. Die Variationsmöglichkeiten liegen bei der Sintertemperatur ab 1100 Grad Celsius bis hin zur Phasenumwandlungstemperatur und bei der Haltezeit von keiner Haltezeit bis hin zu mehreren Tagen, womit die keramische Bindungsform und die Kristallitgrösse eingestellt wird. Der nachfolgende zweite Spülvorgang mit Wasser kann wenige Sekunden bis zu mehreren Tagen andauern. Für das erstrebte Ziel hat sich eine Benebelungszeit von 6 Stunden als optimal erwiesen. Wird die letzte Waschung mit sterilem Wasser durchgeführt, so ist nach dem Trockenvorgang die anschliessende Temperaturbehandlung nicht mehr nötig. Wird jedoch Wert auf Pyrogenfreiheit gelegt, so ist mit einer Minimaltemperatur von 300 Grad Celsius oder maximal mit der beginnenden Kristallitänderungstemperatur das Implantatmaterial thermisch nachzubehandeln.

Statt der Waschbehandlung kann hier auch mit dotierten Edelmetallösungen eine Integration von Metallen in die keramische Matrix erreicht werden, was zumindest im Falle von Silber zu einem wirksamen Schutz gegen Infektionen führen kann. Ansonsten ist die Beladung des fertigen keramischen Implantates mit Wirkstoffen jedweder Art nach den üblichen, dem Stand der Technik entsprechenden Methoden, möglich. So kann ein Kombinationspräparat z.B. aus Hydroxylapatitkeramik der beschriebenen Art mit Antibiotika versehen als Endprodukt resultieren, oder die Beladung mit wachstumsfördernden Präparaten, oder die sogenannte Markinkulation, oder lediglich die Tränkung mit Blut. Alle Methoden können dabei auch als Kombinationen auftreten.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann zur Herstellung von anderen Implantatkeramikmaterial als Hydroxylapatit aufweisenden Implantatmaterial verwendet werden. Es ist auch möglich bei der Herstellung des Implantatkeramikmaterials gemäss der Erfindung die spongiösen Bereiche der Gelenke anderer Tiere als ausgewachsenen Rindern zu verwenden.

Das angegebene Verfahren kann auch für alle anderen Tierspezies verwendet werden, wobei die Zusammensetzung der resultierenden Keramik dann entsprechende Abweichungen von der Idealszusammensetzung des Hydroxylapatites aufweisen kann.

Im Besonderen kann ein derart hergestelltes Implantatmaterial auch für die in vitro Züchtung von Knorpel oder Knochengewebe, bzw. als Grundsubstanz für diagnostische Verfahren verwendet werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Implantatkeramikmaterial, insbesondere von Hydroxylapatit aufweisenden Implantatkeramikmaterial, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung die spongiösen Bereiche der Gelenke von Tieren, vorzugsweise ausgewachsenen Rindern, verwendet wird, dass die organischen Bestandteile der spongiösen Bereiche der Gelenke in einer schlagartigen Verbrennung beseitigt werden, dass eine oder mehrere Spülungen ohne chemische Zusätze von verbleibenden anorganischen Teilen des Gelenkes durchgeführt werden und dass diese anorganische Teile des Gelenkes gesintert werden. 5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung die metaphysären oder die epiphysären spongiösen Bereiche des Hüftgelenkes, des Kniegelenkes, der Schultergelenkes oder des Ellenbogengelenkes von Tieren, vorzugsweise Rindern, verwendet werden. 10
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Teile der Gelenke im kaltem Zustand, vorzugsweise tiefgefroren, schlagartig über ihre Zündtemperatur hinaus erhitzt werden. 15
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbrennung unter Sauerstoffüberschuss erfolgt und die Maximaltemperatur die Phasenumwandlungstemperatur des Implantatkeramikmaterials nicht überschreitet. 20
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die schlagartige Verbrennung von wenigen Sekunden bis maximal 30 Minuten andauert. 25
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der grösste Teil des Energiebedarfes aus der Verbrennungswärme der Organik gewonnen wird. 30
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die entstehenden Abgase einer Abgasnachverbrennung zugeführt werden, wobei die Nachverbrennung katalytisch oder/und thermisch erfolgt und die entstehende Abwärme ebenfalls zur Prozessheizung herangezogen wird. 35
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass optional eine Spülung mit Wasser erfolgt mit der das Implantatkeramikmaterial gereinigt wird und leicht wasserlösliche Komponenten des Implantatkeramikmaterials reduziert oder/und homogenisiert werden. 40
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als letzte Spülung optional eine Tränkung mit Metallsatzlösungen zum bakteriellen Schutz erfolgt. 45
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine klassische keramische Sinterung erfolgt, und wobei die Metalle in Metallsatzlösungen keramisch gebunden werden. 50
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass optional eine Spülung mit Wasser erfolgt mit der ein Basizitätswert eingestellt wird. 55
12. Verfahren nach Anspruch 8 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Spülung durchgeführt werden muss.
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sinterung der anorganischen Teile des Gelenkes nach klassischen keramischen Regeln erfolgt.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Keramikimplantat vor der Verpackung durch eine Temperaturbehandlung entpyrogenisiert wird.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Keramikimplantat mit einem Wirkstoff oder mit Wirkstoffkombinationen versehen wird.
16. Verwendung des Implantatmaterials nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Verbindung mit dem Verfahren der Markinokulation.
17. Verwendung des Implantatmaterials nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Zellkulturen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 657 178 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
02.02.2000 Patentblatt 2000/05

(51) Int. Cl.⁷: **A61L 27/00**, C12N 5/00

(43) Veröffentlichungstag A2:
14.06.1995 Patentblatt 1995/24

(21) Anmeldenummer: **94117912.9**

(22) Anmeldetag: **14.11.1994**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT SE

(30) Priorität: **30.11.1993 SE 9303977**

(71) Anmelder: **CORIMED GmbH**
D-64404 Bickenbach (DE)

(72) Erfinder: **Otten, Klaus**
D-64404 Bickenbach (DE)

(74) Vertreter: **Wagner, Karl Heinz**
H. Wagner & Co. AB
Norra Vallgatan 72
211 22 Malmö (SE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von Implantatkeramikmaterial, insbesondere von Hydroxylapatit aufweisenden Implantatkeramikmaterial**

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Implantatkeramikmaterial, insbesondere von Hydroxylapatit aufweisenden Implantatkeramikmaterial. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zur Herstellung die spögiösen Bereiche der Gelenke von Tieren, vorzugsweise ausgewachsenen Rindern, verwendet, wobei die organischen Bestandteile der spongiösen Bereiche der Gelenke in einer schlagartigen Verbrennung beseitigt werden, wobei eine oder mehrere Spülungen ohne chemische Zusätze von verbleibenden anorganischen Teilen des Gelenkes durchgeführt werden und wobei diese anorganische Teile des Gelenkes gesintert werden. Das Implantatmaterial kann in Verbindung mit dem Verfahren der Markinokulation und in Zellkulturen verwendet werden.

EP 0 657 178 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 11 7912

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	DATABASE WPI Week 9235 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-288770 XP002125026 & JP 04 198007 A (KANEBO), 17. Juli 1992 (1992-07-17) * Zusammenfassung *	1	A61L27/00 C12N5/00
D,A	EP 0 475 189 A (MERCK) 18. März 1992 (1992-03-18)		
D,A	EP 0 303 941 A (AESCULAP) 22. Februar 1989 (1989-02-22)		
A	EP 0 382 047 A (MERCK) 16. August 1990 (1990-08-16)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abchlußdatum der Recherche 7. Dezember 1999	Prüfer Peltre, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P4C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 94 11 7912

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07-12-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 4198007	A	17-07-1992	KEINE		
EP 475189	A	18-03-1992	DE	4028683 A	12-03-1992
			AT	139450 T	15-07-1996
			AU	634416 B	18-02-1993
			AU	8247891 A	12-03-1992
			CA	2050848 A	11-03-1992
			CS	9102742 A	18-03-1992
			DE	59107945 D	25-07-1996
			DK	475189 T	09-09-1996
			ES	2089070 T	01-10-1996
			GR	3021047 T	31-12-1996
			IE	76140 B	08-10-1997
			JP	4226669 A	17-08-1992
			PT	98889 A,B	31-07-1992
			SK	278671 B	10-12-1997
			US	5306302 A	26-04-1994
EP 303941	A	22-02-1989	DE	3727606 A	03-05-1989
			AT	72993 T	15-03-1992
			DE	3868939 A	09-04-1992
			WO	8901347 A	23-02-1989
			EP	0383773 A	29-08-1990
			GR	3003977 T	16-03-1993
			JP	2663947 B	15-10-1997
			JP	3504442 T	03-10-1991
			US	5133756 A	28-07-1992
EP 382047	A	16-08-1990	DE	3903695 A	09-08-1990
			AT	93397 T	15-09-1993
			DE	59002413 D	30-09-1993
			ES	2058619 T	01-11-1994
			JP	2239868 A	21-09-1990
			US	5141511 A	25-08-1992

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)